



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Andrzej Chamienia<sup>1,2</sup>, Alicja Dębska-Ślizień<sup>1</sup>, Bolesław Rutkowski<sup>1</sup><sup>1</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego<sup>2</sup>Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego Katedry Pielęgniarstwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

# Generyczne preparaty takrolimusu w transplantacji nerek — przegląd piśmiennictwa i wyniki wieloośrodkowego badania obserwacyjnego

## Generic tacrolimus in renal transplantation — review of the literature and results of a pilot observational trial

### ABSTRACT

Kidney transplantation is considered the best option for renal replacement therapy. It also allows the savings to the health care system, as the costs of care for the patient after the transplant is more than 50% lower compared to treatment with hemodialysis or peritoneal dialysis. Success in transplantation depends on immunosuppressive therapy; most often regimens consisting of drugs belonging to different groups are used; the most common are: calcineurin inhibitors (CNI — cyclosporine and tacrolimus), anti-metabolites (mainly derivatives of mycophenolic acid), and steroids. Calcineurin inhibitor is the mainstay of long-term immunosuppressive therapy and tacrolimus is a first-choice drug in most centers. One of the main costs of treatment after kidney transplantation are the costs of immunosuppressive drugs. Recently, generic tacrolimus formulations became available; their introduction allows for a significant reduction in immunosuppressive treatment costs borne by taxpayers. CNI belong to the so-called drugs

with narrow therapeutic range (NTIDs) and require close monitoring of blood levels. Substituting generic formulations of these drugs is controversial, and there are recent guidelines of scientific societies relating to the process of replacing the original NTID preparations with generics. The article presents an overview of the literature concerning the bioequivalence of generic tacrolimus formulations in healthy volunteers and patients after kidney transplantation, treatment outcomes of patients *de novo* and conversion of the original drug to a generic. The results show that not all generic formulations of tacrolimus meet current European Medicines Agency guidelines and the pharmacokinetic differences compared to the original drug necessitate substantial modification of doses of generic drugs. In the last part we discuss the results of our own experience in treating *de novo* kidney transplant patients with a generic formulation of tacrolimus (Taliximun, Valeant).

**Forum Nefrologiczne 2015, vol 8, no 2, 130–135****Key words: kidney transplantation, immunosuppressive therapy, tacrolimus, generic drugs**

### WSTĘP

Przeszczepianie nerek stanowi najlepszą, z punktu widzenia korzyści dla pacjenta, metodę leczenia nerkozastępczego. Udana prze-

szczenie zapewnia zarówno wzrost czasu trwania życia, jak i poprawę jego jakości w porównaniu z pacjentami leczonych dializami. Jednocześnie ten sposób terapii pozwala na oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej,

**Adres do korespondencji:**  
dr hab. n. med. Andrzej Chamienia  
Katedra i Klinika Nefrologii,  
Transplantologii  
i Chorób Wewnętrznych  
Gdańskiego Uniwersytetu  
Medycznego  
e-mail: chamien@gumed.edu.pl

gdyż koszty opieki nad chorym po przeszczepieniu są o ponad 50% niższe niż u osób leczonych hemodializami czy też dializą otrzewnową. Sukces transplantacji zależy od terapii immunosupresyjnej, która zapobiega odrzucaniu przeszczepionego narządu. Zazwyczaj stosuje się schematy leczenia złożone z leków należących do różnych grup, najczęściej są to: inhibitory kalcyneuryny (CNI — cyklosporyna i takrolimus), antymetabolity (głównie pochodne kwasu mykofenolowego) i steroidy. Rzadziej wykorzystuje się inhibitory sygnału proliferacji (mTOR — sirolimus i ewerolimus). W początkowym okresie po przeszczepieniu dodatkowo stosuje się u części chorych leczenie indukcyjne (przeciwciała mono- lub poliklonalne); ten rodzaj terapii wykorzystuje się głównie u tak zwanych biorców wysokoimmunizowanych [1]. W większości przypadków podstawą leczenia długoterminowego jest jeden z wymienionych inhibitorów kalcyneuryny, jako najskuteczniejszych leków zapobiegających odrzucaniu przeszczepionej nerki. W przeważającej liczbie ośrodków transplantacyjnych lek pierwszego wyboru stanowi takrolimus, ponieważ opublikowane wyniki badań klinicznych i niedawno opublikowane rezultaty metaanalizy tych badań wskazują na jego lepszą skuteczność w porównaniu z cyklosporyną [2].

Jednym z głównych wydatków poniesionych na leczenie pacjentów po przeszczepieniu nerki są koszty refundacji leków immunosupresyjnych, które chorzy ci muszą przyjmować przez cały czas funkcjonowania przeszczepionej nerki. W wyniku wygaśnięcia w ostatnich latach wielu patentów, chroniących oryginalne leki immunosupresyjne, na rynku pojawiają się kolejne preparaty generyczne, początkowo cyklosporyny, później takrolimus, a ostatnio również mykofenolanu mofetilu. Wprowadzenie leków generycznych pozwala na znaczne ograniczenie kosztów leczenia immunosupresyjnego ponoszonych przez płatników; w wielu krajach systemy ubezpieczeniowe wymuszają stosowanie leków generycznych zamiast oryginalnych, właśnie ze względu na przewidywane oszczędności.

Najważniejsze leki immunosupresyjne, przede wszystkim CNI, a w mniejszym stopniu także mykofenolany, należą do leków o tak zwanym wąskim zakresie terapeutycznym (NTIDs, *narrow therapeutic index drugs*) i wymagają ścisłego monitorowania stężeń preparatów. Zastępowanie tych leków preparatami generycznymi wzbudza kontrowersje w środowisku transplantologów i rodzi obawy o odległe wyniki przeszczepiania nerek. Dlatego też pojawiły

się ostatnio wytyczne towarzystw naukowych odnoszące się do procesu zamiany preparatów oryginalnych NTID na generyki [3].

Poniżej przedstawiono zagadnienia dotyczące biorównoważności generycznych preparatów takrolimusu u zdrowych ochotników i chorych po przeszczepieniu nerki, wyniki leczenia pacjentów *de novo* oraz konwersji z terapii lekiem oryginalnym na generyczny. Omówiono także rezultaty własnych doświadczeń autorów niniejszej pracy w leczeniu *de novo* pacjentów po przeszczepieniu nerki generycznym preparatem takrolimusu (Taliximun, Valeant).

## BIORÓWNOWAŻNOŚĆ

Do rejestracji leków generycznych wystarczające są badania biorównoważności po podaniu pojedynczej dawki leku zdrowym ochotnikom, zwykle metodą naprzemienną (*crossover*), oraz po ocenie parametrów farmakokinetycznych (stężenie maksymalne —  $C_{max}$ , pole pod krzywą stężeń (AUC, *area under the curve*) i czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia —  $t_{max}$ ). Istnieją bardzo rygorystyczne warunki, pod którymi stwierdza się, że wyniki oznaczenia stężeń leków we krwi można uznać za dowodzące podobieństwa — zazwyczaj podstawowym warunkiem jest wykazanie, że parametry farmakokinetyczne zawierają się w zakresie 80–125% w stosunku do wyznaczonych dla leku referencyjnego, z 90-procentowym przedziałem ufności. W ostatnich wytycznych *European Medicines Agency* (EMA) zaostrzono kryteria biorównoważności dla leków z grupy NTID (*critical dose drugs*), do których należą między innymi inhibitory kalcyneuryny, w tym takrolimus, wprowadzając węższy zakres (90–111%) [4].

Należy jednak zauważyć, że niektóre leki generyczne zostały zarejestrowane przed tą zmianą kryteriów. Ponadto trzeba pamiętać, że do rejestracji wystarczy wykazanie biorównoważności leku generycznego i preparatu oryginalnego w grupach zdrowych ochotników, co nie jest jednoznaczne z uzyskiwaniem podobnych wyników wśród chorych po przeszczepieniu nerek, zarówno jeżeli chodzi o stężenia leków, jak i twarde punkty końcowe, takie jak przeżycie pacjentów i ich przeszczepów [5].

## BADANIA WŚRÓD ZDROWYCH OCHOTNIKÓW

Biorównoważność generycznych preparatów takrolimusu potwierdzono w kilku ba-

▶▶W ostatnich wytycznych *European Medicines Agency* (EMA) zaostrzono kryteria biorównoważności dla leków z grupy NTID (*critical dose drugs*), do których należą między innymi inhibitory kalcyneuryny, w tym takrolimus◀◀

daniach. Preparat generyczny firmy Sandoz w dawkach 0,5 i 5 mg oceniano początkowo w grupie 46 ochotników (mężczyzn w wieku 19–43 lat) w otwartym badaniu farmakokinetycznym pojedynczej dawki metodą *crossover*. Wykazano, że oceniane parametry spełniały ogólne wymagania biorównoważności, a dla dawki 5 mg także zaostrome kryteria EMA (przedział 90–111%). Badania te uzupełniono następnie oceną farmakokinetyki dawek 0,5, 1,0 i 5 mg wśród 219 zdrowych ochotników (także mężczyzn w wieku 19–43 lat); w tej grupie wykazano dla wszystkich testowanych dawek spełnienie zaostromych kryteriów biorównoważności w porównaniu z preparatem oryginalnym [6]. Opublikowano także wyniki badania biorównoważności dwóch innych preparatów generycznych (takrolimus Intas i takrolimus PharOS); w tym przypadku tylko dla niektórych właściwości farmakokinetycznych (AUC) spełniono wymagania bardziej restrykcyjnych zaleceń EMA. Stężenia maksymalne ( $C_{\max}$ ) mieściły się w szerszym zakresie biorównoważności [7, 8]. Biorównoważność dawki 5 mg takrolimu generycznego (Taliximun, PharOS) oceniono ponadto w badaniu randomizowanym *crossover* w grupie zdrowych ochotników (156 osób, kobiet i mężczyzn). Dane farmakokinetyczne dostępne dla 141 uczestników badania potwierdzają biorównoważność dla  $AUC_{0-t}$  i  $AUC_{0-\infty}$  w granicach 90–111%; dla  $C_{\max}$  poziomy mieściły się w szerszym zakresie 80–125%. Wyniki te posłużyły do rejestracji leku w Wielkiej Brytanii [9].

### **BADANIA BIORÓWNOWAŻNOŚCI WŚRÓD PACJENTÓW PO PRZESZCZEPNIENIU NERKI**

Dla dopuszczenia leków generycznych do obrotu wystarczające są badania pojedynczej dawki u zdrowych ochotników. Wiadomo jednak, że u pacjentów po przeszczepieniu nerek farmakokinetyka takrolimu jest odmienna; na zachowanie się parametrów farmakokinetycznych wpływa także stosowanie powtarzanych dawek tego leku. Dlatego jak już wspomniano, ekstrapolowanie wyników badań na zdrowych ochotnikach na populację biorców przeszczepu budzi wątpliwości, a rekomendacje towarzystw naukowych wskazują na konieczność uzyskania wiarygodnych danych w odniesieniu do tej właśnie populacji [3, 9–13]. Jednak niewiele jest opublikowanych danych dotyczących biorównoważności generycznych preparatów takrolimu u stabilnych pacjentów w dłuższym okresie po przeszczepieniu.

Alloway i wsp. [13, 14] przeprowadzili wielośrodkowe, randomizowane badanie typu *crossover* oceniające farmakokinetykę takrolimu generycznego (Sandoz). Pacjenci byli randomizowani do dwóch grup: grupę pierwszą leczyło preparatem oryginalnym w niezmienionej dawce przez 28 dni, w grupie drugiej zamieniono preparat oryginalny na generyczny w tej samej dawce i kontynuowano terapię przez 28 dni. Porównywano farmakokinetykę ( $AUC_{0-12}$ ,  $C_{\max}$ ,  $C_0$  i  $t_{\max}$ ) w 14. i 28. dniu po randomizacji. Dostępne były wyniki dla 68 pacjentów. Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenianych parametrach między grupami. Ponadto autorzy stwierdzili znaczną zmienność ocenianych parametrów między poszczególnymi pacjentami, która występowała zarówno w przypadku leku oryginalnego jak i odtwórczego. W podsumowaniu badania stwierdzono, że badany preparat generyczny spełnia kryteria biorównoważności w populacji chorych po przeszczepieniu nerki [14, 15].

### **UŻYCIE GENERYCZNYCH PREPARATÓW TAKROLIMUSU DE NOVO U CHORYCH PO PRZESZCZEPNIENIU NERKI**

Dostępnych jest kilka publikacji dotyczących tego zagadnienia. Wcześniejsze badania prowadzono w większości w krajach rozwijających się i dotyczyły one niewielkich grup pacjentów [16, 17].

W badaniu Dick i wsp. [18] porównano wyniki leczenia dwoma preparatami takrolimu u łącznie 67 osób po przeszczepieniu nerki. Oceniano dawki konieczne do uzyskania porównywalnych stężeń  $C_0$  w okresie 28 dni. Autorzy nie stwierdzili różnic między lekami, jednak współczynnik filtracji kłębuszkowej oceniany według wzoru Cockrofta-Gaulta w 28. dniu był istotnie wyższy w grupie stosującej preparat oryginalny. Wyniki tego badania opublikowano jedynie w formie streszczenia [18].

W kolejnym badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii porównano wyniki kliniczne w okresie 6 miesięcy w dwóch grupach chorych otrzymujących lek oryginalny ( $n = 48$ ) lub generyczny ( $n = 51$ ). Autorzy nie stwierdzili istotnych różnic w zakresie przeżycia pacjentów, potwierdzonego biopsją ostrego odrzucania, toksyczności, infekcji wirusem cytomegalii oraz czynności graftu, co wskazywało na porównywalną skuteczność terapeutyczną [19].

Inne opublikowane dane, dotyczące badania obejmującego 34 biorców nerki i 21 biorców wątroby (w tym 16 biorców ner-

ki stosujących lek generyczny i 18 oryginalny) obserwowanych przez 3 miesiące, wykazały wyższe stężenia  $C_0$  w 2. tygodniu, ale porównywalne w 3. miesiącu. Nie stwierdzono różnic w częstości ostrego odrzucania. Wyniki tego badania są dostępne jednak tylko w formie streszczenia [20].

W badaniu przeprowadzonym w Korei, obejmującym 126 pacjentów *de novo* randomizowanych do leczenia oryginalnym lub generycznym preparatem takrolimusu (Tacrobell), oceniano farmakokinetykę obu leków w kilku punktach czasowych. Wykazano istotne różnice w zakresie  $C_{max}$  i  $AUC_{0-12}$ , mimo porównywalnych stężeń  $C_0$ . Nie zanotowano różnic w klinicznych efektach leczenia, jednak autorzy zwrócili uwagę na konieczność oceny równoważności terapeutycznej u chorych po przeszczepieniu *de novo* [21].

W ostatnim czasie Rosenberg i wsp. [22] opublikowali wyniki badania porównującego farmakokinetykę oryginalnego preparatu takrolimusu i leku odtwórczego (Tacni) w grupie 25 pacjentów w wieku powyżej 60 lat. Autorzy stwierdzili, że w badanej grupie preparat odtwórczy nie spełniał kryteriów biorównoważności w odniesieniu do leku oryginalnego, mimo porównywalnych stężeń  $C_0$ . Ekspozycja na lek była istotnie wyższa w przypadku leku odtwórczego, co według autorów może powodować większą częstość objawów ubocznych, chociaż to zagadnienie nie było oceniane.

Jak widać, liczba publikacji dotyczących użycia generycznych preparatów takrolimusu *de novo* po przeszczepieniu nerki nie jest duża i w większości dotyczy tylko jednego preparatu. Mimo że większość danych wskazuje na równoważność terapeutyczną leku odtwórczego, ostatnie prezentowane badanie sugeruje, iż w szczególnych populacjach może to nie być prawdą.

## DANE KLINICZNE DOTYCZĄCE KONWERSJI

Liczba publikacji oceniających zmianę leczenia immunosupresyjnego z preparatu oryginalnego na generyczny jest ograniczona, jednak dostępnych jest kilka badań dotyczących preparatów takrolimusu. Trzeba pamiętać, że ich wyniki należy oceniać krytycznie, gdyż są to w większości badania obserwacyjne dotyczące tylko jednego z dostępnych leków generycznych.

W cytowanym wcześniej badaniu Alloway i wsp. [14], poza stwierdzeniem biorównoważności leków generycznego i oryginalnego, nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach

klinicznych. W szczególności w żadnej z grup nie zanotowano odrzucania ani utraty graftu, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna. Czas obserwacji był w tym badaniu bardzo krótki.

Ostatnio opublikowane wyniki badania Momper i wsp. [23], obejmującego 103 stabilnych pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub nerki (średnio 48 miesięcy po przeszczepie), wskazują na dużą zmienność uzyskiwanych stężeń takrolimusu po konwersji na lek generyczny. Co prawda nie zaobserwowano incydentów ostrego odrzucania, a funkcja przeszczepionego narządu była stabilna, ale autorzy zwracają uwagę na konieczność ścisłego monitorowania stężeń leku w trakcie konwersji, gdyż średni ich spadek wynosił 1,98 ng/ml i 0,87 ng/ml, odpowiednio u chorych po przeszczepieniu wątroby i nerki [23].

McDevitt-Potter i wsp. [24] opublikowali podobne wyniki obserwacji wieloośrodkowej, obejmującej 37 biorców nerki, średnio 70 miesięcy po przeszczepieniu. W tym przypadku różnice stężeń były mniejsze, jednak 21% chorych wymagało modyfikacji dawek (10% zwiększenia, a 11% redukcji dawki). Autorzy zwrócili uwagę na konieczność dodatkowego monitorowania pacjentów po konwersji, gdyż około jedna czwarta wymaga zmiany dawkowania.

Spence i wsp. [25] w badaniu obejmującym między innymi 193 pacjentów 6 miesięcy po przeszczepieniu nerki nie wykazali różnic w zakresie stężeń  $C_0$  ani stężeń kreatyniny. Nie zaobserwowano także epizodów ostrego odrzucania. W podobnym badaniu ze Szwecji oceniono wyniki konwersji leczenia u 63 stabilnych biorców przeszczepionej nerki średnio 7,4 roku po transplantacji. W tym przypadku u 14 (22%) pacjentów zaobserwowano zmianę stężeń takrolimusu ( $C_0$ ) o ponad 20%. Autorzy ci ocenili także koszty terapii i zanotowali około 23-procentową redukcję [26].

## DOŚWIADCZENIA WŁASNE

W ostatnim czasie przeprowadzono w Polsce wieloośrodkowe, otwarte, 6-miesięczne, badanie obserwacyjne obejmujące pacjentów po przeszczepie nerki leczonych generycznym preparatem takrolimusu (Taliximun, Valeant). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tego generycznego odpowiednika leku oryginalnego u chorych po przeszczepieniu nerki. Badaniem objęto 47 osób w 4 ośrodkach. Wszystkich pacjentów oceniano w momencie przeszczepienia, a następnie po 1, 3 i 6 miesiącach.



**Tabela 1.** Dane dotyczące biorców i transplantacji

Wiek (średnia i zakres) [lata]	50,7 (26–70)
Płeć: mężczyźni	72,3%
Indukcja: Basiliximab	10,6%
Ostre odrzucanie	12,5%
Opóźniona funkcja graftu	21,7%
PRA > 50%	4,8%
Czas hospitalizacji (średnia i zakres) [dni]	17,7 (7–44)

PRA — *panel reactive antibodies***Tabela 2.** Funkcja nerki przeszczepionej i białkomocz dobowy

Parametry	Średnia ± SD (1 miesiąc)	Średnia ± SD (3 miesiące)	Średnia ± SD (6 miesięcy)
Kreatynina w osoczu [mg/dl]	1,57 ± 0,55	1,40 ± 0,43	1,49 ± 1,11
eGFR (Cockcroft-Gault) [ml/min]	55,63 ± 16,02	65,89 ± 20,06	76,13 ± 14,42
eGFR (MDRD) [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	50,28 ± 13,98	55,31 ± 6,73	59,11 ± 8,43
Klirens kreatyniny [ml/min]	54,18 ± 11,79	55,0 ± 19,97	48,47 ± 41,30
Białkomocz dobowy [g]	1,22 ± 1,48	0,18 ± 0,59	0,01 ± 0,05

eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe**Tabela 3.** Dawki dobowe takrolimusu i średnie stężenie we krwi

Parametry	Średnia ± SD (1 miesiąc)	Średnia ± SD (3 miesiące)	Średnia ± SD (6 miesięcy)
Średnia dobowa dawka [mg]	8,15 ± 2,76	6,21 ± 3,04	4,82 ± 3,34
Średnie stężenie we krwi [ng/ml]	11,19 ± 2,25	9,02 ± 2,72	7,98 ± 2,51

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

►►W przypadku stosowania tych leków niezbędne jest ścisłe monitorowanie pacjentów i stężeń leków we krwi, właściwa edukacja chorych i współpraca z farmaceutami wydającymi leki pacjentom, aby uniknąć niekontrolowanej zamiany preparatów oryginalnych i różnych postaci leków generycznych◀◀

Zebrano dane demograficzne, informacje o przebiegu choroby, dane dotyczące przeszczepienia i powikłań. Podczas kolejnych wizyt oceniano funkcję nerki przeszczepionej, dawki takrolimusu i stężenia we krwi, a także parametry gospodarki lipidowej.

W celu przeprowadzenia badania zastosowano wystandaryzowaną technikę badawczą w postaci badania ankietowego. Narzędziem służącym do realizacji badania był 3-wizytowy

kwestionariusz ankiety. Wyniki przedstawiono odpowiednio w postaci średnich i odchylenia standardowego lub zakresu wartości.

Dane dotyczące biorców i losów przeszczepów przedstawiono w tabeli 1. Średni wiek badanych wynosił 50,7 roku (26–70 lat); 72,3% stanowili mężczyźni. Najczęstszymi przyczynami przewlekłej choroby nerek były kłębuszkowe zapalenie nerek (21,8%) i cukrzyca (15,2%).

Przeżycie biorców i nerek wyniosło 100%. Dane dotyczące funkcji nerki przeszczepionej u biorców oraz dawek i stężeń takrolimusu przedstawiono odpowiednio w tabelach 2 i 3. W obserwowanej grupie stwierdzono dobrą tolerancję leczenia. Uzyskano terapeutyczne stężenia takrolimusu. Przeżycie pacjentów i przeszczepionych nerek, funkcja przeszczepu i częstość ostrego odrzucania w badanej grupie w ciągu 6 miesięcy obserwacji nie odbiegała od wyników uzyskiwanych u chorych stosujących preparat oryginalny w ośrodkach uczestniczących w badaniu.

## PODSUMOWANIE

Dostępne dane wskazują na możliwość bezpiecznego stosowania generycznych preparatów takrolimusu u chorych po przeszczepie nerki, zarówno *de novo*, jak i w późniejszym okresie, chociaż liczba opublikowanych badań, w szczególności randomizowanych, jest wciąż niewielka. Część publikacji wskazuje na istotne różnice w farmakokinetyce takrolimusu oryginalnego i preparatów generycznych, zwłaszcza w niektórych grupach chorych. W przypadku stosowania tych leków niezbędne jest ścisłe monitorowanie pacjentów i stężeń leków we krwi, właściwa edukacja chorych i współpraca z farmaceutami wydającymi leki pacjentom, aby uniknąć niekontrolowanej zamiany preparatów oryginalnych i różnych postaci leków generycznych [12].

## STRESZCZENIE

Przeszczepianie nerek stanowi najlepszą, z punktu widzenia korzyści dla pacjenta, metodę leczenia nerkozastępczego. Pozwala także na oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej, gdyż koszty opieki nad chorym po transplantacji są o ponad 50% niższe w porównaniu z terapią hemodializami czy też dializą otrzewnową. Sukces transplantacji zależy od leczenia immunosupresyjnego; zazwyczaj stosuje się schematy terapii złożone z leków należących do

różnych grup, najczęściej są to: inhibitory kalcyneury (CNI — cyklosporyna i takrolimus), antymetabolity (głównie pochodne kwasu mykofenolowego) i steroidy. W większości przypadków podstawą leczenia długoterminowego jest jeden z wymienionych inhibitorów kalcyneury, a lekiem pierwszego wyboru — takrolimus. Jednym z głównych kosztów terapii chorego po przeszczepieniu nerki są wydatki związane z refundacją leków immunosupresyjnych. W ostatnim czasie na rynku pojawiają się kolejne preparaty generyczne takrolimusu, których wprowadzenie pozwala na znaczne ograniczenie kosztów

leczenia immunosupresyjnego ponoszonych przez płatników. CNi należą do leków o tak wąskim zakresie terapeutycznym (NTID) i wymagają ścisłego monitorowania stężeń. Zastępowanie ich preparatami generycznymi wzbudza kontrowersje, dlatego pojawiły się ostatnio wytyczne towarzystw naukowych odnoszące się do procesu zamiany preparatów oryginalnych NTID na generyki. W niniejszym artykule dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego biorównoważności generycznych preparatów takrolimusu u zdrowych ochotników i pacjentów po przeszczepieniu nerki, wyników leczenia pacjentów *de novo* oraz konwersji z terapii lekiem oryginal-

nym na generyczny. Rezultaty badań wskazują, że nie wszystkie generyczne preparaty takrolimusu spełniają aktualne wytyczne *European Medicines Agency*, a różnice farmakokinetyczne w porównaniu z lekami oryginalnymi powodują konieczność istotnej modyfikacji dawek leków generycznych. W ostatniej części omówiono wyniki doświadczeń własnych w leczeniu *de novo* pacjentów po przeszczepieniu nerki generycznym preparatem takrolimusu (Taliximun, Valeant).

**Forum Nefrologiczne 2015, tom 8, nr 2, 130–135**

**Słowa kluczowe: przeszczepienie nerek, leczenie immunosupresyjne, takrolimus, leki generyczne**

## Piśmiennictwo

- Durlik M., Rutkowski B. (red.). Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, Warszawa 2014.
- Webster A., Woodroffe R.C., Taylor R.S., Chapman J.R., Craig J.C. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 4: CD003961.
- van Gelder T.; ESOT Advisory Committee on Generic Substitution. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transpl. Int.* 2011; 24: 1135–1141.
- EMA. Guideline on the investigation of bioequivalence. 20.01.2010. Dostępne na: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf).
- Harrison J.J., Schiff J.R., Coursol C.J. i wsp. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective. *Transplantation* 2012; 93: 657–665.
- Public assessment report of the medicines evaluation board in the Netherlands; tacrolimus Sandoz 0.5 mg, 1.0 mg and 5 mg capsules. N/h/1340/001-003/dc/1 feb2010. Dostępne na: <http://db.cbg-meb.nl/mri/par/nlh-1342-001-002-003.pdf>.
- Mathew P., Mandal J., Patel K. i wsp. Bioequivalence of two tacrolimus formulations under fasting conditions in healthy male subjects. *Clin. Ther.* 2011; 33: 1105.
- Herranz M., Morales-Alcay S., Corredra-Hernandez M.T. i wsp. Bioequivalence between generic tacrolimus products marketed in Spain by adjusted indirect comparison. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 69: 1157.
- <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con103025.pdf> (dostęp: 21.05.2015).
- Summary of product characteristics: Prograf 0.5 mg, 1 mg, 5 mg hard capsules. Dostępne na: [www.emc.medicines.org.uk](http://www.emc.medicines.org.uk).
- Klintmalm G.B. Immunosuppression, generic drugs and the FDA. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 1765.
- Ensor C.R., Trofe-Clark J., Gabardi S., McDevitt-Potter L.M., Shullo M.A. Generic maintenance immunosuppression in solid organ transplant recipients. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 1111–1129.
- Alloway R.A., Isaacs R., Lake K. i wsp. Report of the American society of transplantation conference on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosuppressants. *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 1211–1215.
- Alloway R.R., Sadaka B., Trofe-Clark J., Wiland A., Bloom R.D. A randomized pharmacokinetic study of generic tacrolimus versus reference tacrolimus in kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 2825–2831.
- Bloom R.D., Trofe-Clark J., Wiland A., Alloway R.R. A randomized, crossover pharmacokinetic study comparing generic tacrolimus vs. the reference formulation in subpopulations of kidney transplant patients. *Clin. Transplant.* 2013; 27: E685–E693.
- Guleria S., Kamboj M., Chatterjee A. i wsp. Generic tacrolimus (Pan Graf) in renal transplantation: an experience of 155 recipients in India. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 2237–2239.
- Müller H., Solari S., Zuñiga C. i wsp. Immunosuppression with generic tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal transplant recipients: preliminary report in Chile. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 705–707.
- Dick T.B., Raines A.A., van Der Werf W., Alonso D., Fujita S., Stinson J.B. Comparison of dose requirements of SandozTM generic tacrolimus with brand innovator drug in kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 1102 (streszczenie).
- Connor A., Prowse A., Newell P., Rowe P.A. A single-centre comparison of the clinical outcomes at 6 months of renal transplant recipients administered Adoport® or Prograf® preparations of tacrolimus. *Clin. Kidney J.* 2012; 6: 21–28.
- Heldenbrand S., Jones G.D., Bornhorst J., Payakachat N. Extended comparison of therapeutic treatment outcomes of de novo liver and kidney transplant recipients with generic tacrolimus (SandozTM) or brand name (Prograf). *Am. J. Transplant.* 2012; 12 (suppl. s3): 713 (streszczenie).
- Min S.I., Ha J., Kim Y.S. i wsp. Therapeutic equivalence and pharmacokinetics of generic tacrolimus formulation in de novo kidney transplant patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 3110–3119.
- Robertson I., Åsberg A., Ingerø A.O. i wsp. Use of generic tacrolimus in elderly renal transplant recipients: precaution is needed. *Transplantation* 2015; 99: 528–532.
- Momper J.D., Ridenour T.A., Schonder K.S., Shapiro R., Humar A., Venkataramanan R. The impact of conversion from prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 1861–1867.
- McDevitt-Potter L.M., Sadaka B., Tichy E.M., Rogers C.C., Gabardi S. A multicenter experience with generic tacrolimus conversion. *Transplantation* 2011; 92: 653–657.
- Spence M.M., Nguyen L.M., Hui R.L., Chan J. Evaluation of clinical and safety outcomes associated with conversion from brand-name to generic tacrolimus in transplant recipients enrolled in an integrated health care system. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 981–987.
- Rosenborg S., Nordström A., Almquist T., Wennberg L., Bárány P. Systematic conversion to generic tacrolimus in stable kidney transplant recipients. *Clin. Kidney J.* 2014; 7: 151–155.